

Depressão pós-AVC: aspectos psicológicos, neuropsicológicos, eixo HHA, correlato neuroanatômico e tratamento

Post-stroke depression: psychological, neuropsychological, HHA axis, localization of stroke aspects and treatment

LUIZA DE MARILLAC NIRO TERRONI^{1,2}, PATRICIA FERREIRA MATTOS¹, MATILDES DE FREITAS MENEZES SOBREIRO³, VALERI DELGADO GUAJARDO¹, RENÉRIO FRÁGUAS^{1,4}

¹ Grupo de Interconsultas do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

² Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

³ Divisão de Psicologia do Instituto Central do HC-FMUSP.

⁴ Depression Clinical and Research Program Massachusetts General Hospital Harvard Medical School, USA.

Recebido: 1/10/2008 – Aceito: 13/11/2008

Resumo

Contexto: A depressão pós-AVC (DPAVC) possui uma prevalência elevada. Apesar disso, ela é pouco detectada e tratada. Muitos fatores de risco e repercussões negativas na recuperação dos pacientes estão associados à DPAVC. **Objetivo:** Revisar alguns aspectos da DPAVC como: qualidade de vida, prejuízos cognitivos, eixo HHA, localização do AVC e tratamento. **Métodos:** Pesquisa dos últimos 10 anos da base de dados MedLine/PubMed usando as palavras-chave *post-stroke depression, stroke, quality of life, hypercortisolism, cognitive dysfunction* e *treatment*. **Resultados:** A prevalência de DPAVC é de 23% a 60%. Há poucos estudos sobre a incidência de DPAVC. A DPAVC está associada a pior prognóstico e evolução, agravamento das disfunções cognitivas e redução da qualidade de vida. O hipercortisolismo está associado à DPAVC que ocorre tardiamente ao AVC. AVC em gânglios da base, região frontal esquerda e estruturas do circuito prefrontosubcortical está relacionado à frequência e à gravidade da DPAVC. **Conclusões:** É necessário melhoria na metodologia dos estudos para maior esclarecimento sobre a fisiopatologia da incidência da DPAVC. Programas objetivando o aumento das taxas de detecção dos pacientes deprimidos se fazem necessários inclusive para a redução dos impactos negativos na recuperação desses pacientes.

Terroni LMN, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(3):100-8

Palavras-chave: depressão pós-AVC, acidente vascular cerebral, qualidade de vida, disfunção cognitiva, hipercortisolismo, tratamento.

Abstract

Background: The prevalence of post-stroke depression (PSD) is elevated. Some risk factors and poor outcome have been associated with PSD. The treatment of PSD reduced the negative impact in patients recovery. Appart from these data the PSD has been under diagnosed and under treated. **Objective:** Review some aspects such as quality of life, cognitive dysfunction, hypercortisolism, stroke localization and treatment of PSD. **Methods:** MedLine/PubMed database search using the terms *post-stroke depression, stroke, quality of life, hypercortisolism, cognitive dysfunction* and *treatment*, published in MedLine in the last 10 years. **Results:** PSD has a high rate of prevalence, from 23% to 60%. Few incidence rates are investigated. PSD is associated with poor outcome, increase of cognitive dysfunction and reduced quality of life. The hypercortisolism seems to be associated with PSD in the latter period of stroke. Stroke in the left frontal region, basal ganglia and some structures of prefrontosubcortical circuits have been related with

frequency and severity of PSD. **Discussion:** Some programs can be used to assist the medical care researcher with these patients in diagnosis and treatment of PSD. The research needs to be continued with clear methodological protocols in order to understand the physiopathology related to the incident PSD.

Terroni LMN, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(3):100-8

Key-words: post-stroke depression, stroke, depression, quality of life, cognitive dysfunction, hypercortisolism, treatment.

Introdução

A depressão é a complicação psiquiátrica mais frequente do acidente vascular cerebral (AVC)¹. A depressão pós-AVC (DPAVC), ou seja, aquela que ocorre posteriormente ao AVC, está associada com aumento da mortalidade, maior prejuízo no funcionamento físico e da linguagem, hospitalização mais prolongada e redução da qualidade de vida^{2,4}. Quando a DPAVC é diagnosticada e tratada, observam-se melhora na recuperação funcional e redução do prejuízo cognitivo³. Apesar desses dados, a depressão tem sido pouco considerada nos pacientes com AVC, tanto que seu diagnóstico é feito em 20% a 50% dos casos⁴.

A etiologia da DPAVC é multifatorial. A ocorrência da DPAVC tem sido associada a alguns fatores de risco, tais como sexo feminino, idade mais jovem, rede social precária, história de transtorno depressivo e história de AVCs prévios, fatores psicológicos decorrentes dos prejuízos provocados pelas sequelas neurológicas, fatores hormonais como alteração do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (HHA), déficits neuropsicológicos e localização do AVC⁵⁻⁹.

O objetivo desta revisão é oferecer uma visão geral dos aspectos psicológicos e neuropsicológicos, da qualidade de vida, do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (HHA), do correlato neuroanatômico e do tratamento da DPAVC.

Metodologia

Neste estudo, fez-se uma revisão priorizando tópicos da DPAVC restritos às áreas de interesse e conhecimento dos autores, ou seja, psicologia, neuropsicologia, eixo HHA, correlato neuroanatômico e tratamento. Objetivou-se dar uma visão geral da DPAVC dentro dos aspectos acima descritos. Esta revisão não pretende esgotar o tema.

Realizou-se revisão da literatura dos últimos 10 anos nas bases de dados MedLine/PubMed utilizando-se as seguintes palavras-chave em inglês: *post-stroke depression, cognitive dysfunction, hypercortisolism, quality of life e treatment*. Foram incluídas publicações anteriores relevantes citadas nos artigos.

Prevalência e incidência

A prevalência da DPAVC foi inicialmente estudada pelo grupo de Robinson. Os autores encontraram as seguin-

tes taxas de prevalência de depressão maior e distímia: a) duas semanas após o AVC, 27% e 20%; b) três meses, 22% e 27%; c) seis meses, 34% e 26%, d) 12 meses, 14% e 19%; e) 24 meses, 21% e 21%, respectivamente, para depressão maior e distímia¹⁰⁻¹³.

A partir desses dados iniciais, vários estudos investigaram as taxas de prevalência da DPAVC que têm sido consideradas em torno de 23% a 60%^{9,14-16}. Nota-se que essa variação tem ocorrido em razão de fatores como: período pós-AVC no qual a avaliação foi realizada, definição (critérios) de depressão, tipo de assistência que os pacientes recebem, bem como a origem da população estudada (comunidade, hospitalar, centro de reabilitação e comunidade).

Pode-se verificar como métodos diferentes para diagnosticar a DPAVC levam a tal variação de resultados. No estudo em que a depressão foi definida como escore acima de 10 do Inventário de Depressão de Beck (BDI), a prevalência de depressão no décimo segundo mês foi de 55%¹⁷, enquanto em outro estudo que utilizou o Present State Examination (PSE) e os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-III), a prevalência de depressão no mesmo período pós-AVC foi de 33%¹³.

A taxa de incidência de DPAVC é pouco explorada pelos vários estudos publicados na literatura, pois a grande parte dos trabalhos inclui pacientes com história passada de depressão¹⁸. Os dois estudos encontrados na literatura reportando a incidência da DPAVC possuem desenho transversal. Esses estudos encontraram uma taxa de incidência de episódio depressivo maior (EDM) após o AVC de 27% correspondente ao intervalo entre dois e quatro meses posteriores ao AVC⁵ e de 25% no intervalo entre três semanas e três meses após o AVC¹⁹.

Quadro clínico

O diagnóstico da DPAVC pode ser de difícil execução. Na prática clínica, é difícil avaliar qual a importância a ser dada aos sintomas depressivos durante avaliação da depressão no período posterior ao AVC. A depressão é acompanhada com frequência por sintomas neurocognitivos e físicos que podem ser decorrentes do AVC. Sintomas tais como fadiga, retardo psicomotor, diminuição da capacidade de concentração, insônia e diminuição do apetite fazem parte dos critérios diag-

nósticos do episódio depressivo e também são comuns às doenças clínicas²⁰.

O perfil da sintomatologia da DPAVC não se encontra bem estabelecido. Lipsey *et al.*²¹ reportaram que a sintomatologia depressiva apresentada pelos pacientes com AVC era similar à depressão funcional. Para esses autores, as características da DPAVC são similares às dos outros episódios depressivos e os sintomas aparecem em três áreas distintas: afetiva, somática e cognitiva. Os sintomas afetivos incluem reatividade emocional diminuída, anedonia, isolamento social e tristeza. Os sintomas somáticos incluem fadiga, alterações do apetite, alterações do ritmo sono-vigília e diminuição da libido. As queixas cognitivas incluem: dificuldade de concentração, ideação de desesperança, de culpa e de inutilidade. Já outro estudo encontrou que a depressão maior após o AVC possui um perfil distinto da depressão maior funcional⁵.

Quanto aos sintomas que possam contribuir de forma mais significativa para o diagnóstico da depressão, parece que o humor depressivo nos pacientes com AVC foi o melhor discriminador entre pacientes com e sem DPAVC, seguidos por apetite reduzido, ideias suicidas, retardo psicomotor, ansiedade e fadiga²².

Evolução e prognóstico

Um estudo observacional foi capaz de delinear o curso da DPAVC acompanhando pacientes por dois anos após o AVC e encontrou que o curso natural da DPAVC foi de aproximadamente um ano e, de modo geral, aqueles que estavam deprimidos no segundo ano pós-AVC não eram os mesmos pacientes com depressão no primeiro ano¹³.

O prognóstico dos pacientes pode ser agravado pela presença da DPAVC em várias áreas de comprometimento decorrentes do AVC. A DPAVC está associada a uma disfunção cognitiva e a um agravamento do comprometimento funcional e, quando a depressão é tratada adequadamente, ambos os prejuízos tendem a melhorar³. A manutenção da recuperação funcional dos pacientes com DPAVC, nos centros de reabilitação, tem menor duração do que os pacientes sem DPAVC após a alta¹⁶. Os pacientes com DPAVC têm maior período de permanência hospitalar e maior grau de comprometimento funcional²³. A DPAVC também tem sido associada a aumento de mortalidade¹⁵. A presença de sintomas depressivos no primeiro mês pós-AVC podem aumentar o risco de mortalidade em até duas vezes nos dois anos subsequentes²⁴. Apesar de fraca, há uma associação entre atitudes negativas dos pacientes com AVC e redução da sobrevivência. O fatalismo, a desesperança e o desamparo foram associados a maior risco de redução do tempo de vida pós-AVC, independente de outros fatores de risco²⁵.

A relação entre AVC e depressão é complexa inclusive no sentido inverso da relação, em que a depressão aumenta o risco para ocorrência de AVC. Estudos

epidemiológicos prospectivos indicam que a depressão aumenta significativamente o risco para a ocorrência de AVC^{26,27}.

Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida constitui um relevante indicador clínico, pois permite verificar as implicações da doença de acordo com a perspectiva do sujeito²⁸, além de se tornar um componente do conhecimento científico no campo da saúde²⁹.

O paciente com AVC apresenta sequelas que limitam as atividades diárias, comprometendo aspectos físicos, psicológicos e sociais que alteram significativamente a qualidade de vida. A depressão nesses pacientes é muito frequente e ela tem sido uma das principais variáveis associadas com a piora da qualidade de vida³⁰, dificultando a adesão ao tratamento, comprometendo a percepção geral da saúde, reduzindo os níveis de energia e diminuindo a interação social e a motivação³¹. Vários são os fatores associados ao comprometimento da qualidade de vida, mas a depressão foi considerada um dos mais importantes preditores de baixa qualidade de vida^{30,32,33}.

De acordo com um estudo de pesquisadores australianos que incluiu 441 pacientes com uma idade média de 74 anos e que avaliaram a prevalência da depressão e do seu tratamento, cinco anos após o AVC, os pacientes que não apresentaram síndrome depressiva tinham melhor qualidade de vida³⁴.

Carod-Artal *et al.*³² realizaram um estudo transversal com 118 pacientes que foram acompanhados durante um ano para avaliação da qualidade de vida no pós-AVC. Foram utilizadas duas mensurações da qualidade de vida, denominadas Short Form 36 (SF-36) e Sickness Impact Profile (SIP). Ambos os questionários foram altamente inter-relacionados. Este estudo mostrou que 38% dos pacientes alcançavam escores para depressão maior e as variáveis correlacionadas com a DPAVC foram: sexo feminino, ser casado, não trabalhar em decorrência de incapacidade e diminuição da atividade social. Entretanto, os autores verificaram que pacientes com severa ou moderada incapacidade tinham pior qualidade de vida do que os pacientes deprimidos. Assim, a incapacidade e a depressão foram as variáveis que mais comprometeram a qualidade de vida nesses pacientes. Esse achado corrobora os resultados do estudo de Jaracz e Kozubski³⁰ em que pacientes com maior gravidade dos sintomas decorrentes do AVC eram os mais depressivos e incapacitados.

Entre os idosos, as variáveis que mais interferem na qualidade de vida no pós-AVC são: incapacidades, sintomas depressivos, comorbidades, pior funcionamento cognitivo e recuperação tardia. Já entre os homens mais jovens, o trabalho é o fator que mais compromete, pois é visto como fonte de satisfação com a vida³¹. Segundo o estudo de Vestling *et al.*³⁵, os pacientes pós-AVC que

estão impossibilitados de voltar ao trabalho apresentam prejuízo na qualidade de vida, dada a importância da ocupação não só para a sobrevivência, como também para o *status* social, as relações sociais e o autoconceito.

Aspectos psicológicos

Os aspectos psicológicos podem afetar significativamente a capacidade funcional, assim como a qualidade de vida. As diferentes condições de vida do paciente associadas às incapacidades tendem a alterar o senso positivo de bem-estar subjetivo³⁶. A percepção subjetiva e a avaliação da situação pelo paciente são refletidas por meio dos aspectos psicológicos e são de suma importância na adaptação à incapacidade, pois funcionam como recursos de enfrentamento³⁷. O resultado do estudo prospectivo de Ostir *et al.*³⁸ ilustra a importância do aspecto psicológico. No estudo feito por esses autores, os pacientes idosos com baixo nível de sintomas depressivos e alto nível de afetos positivos tiveram uma recuperação três vezes maior do que outros pacientes.

Os pacientes com AVC que vivenciam a condição de incapacitados apresentam problemas psicológicos de ajustamento relacionados à aceitação dos limites impostos pela sua enfermidade³⁷. Segundo Clarke³⁹, isso ocorre em razão das mudanças corporais que estão associadas às condições crônicas e impedem o engajamento em atividades que eram componentes da identidade pessoal.

Outros achados, como o estudo de Nogueira *et al.*⁴⁰ com 97 pacientes com AVC, verificaram relação entre AVC e estrutura de personalidade. Os resultados apontam para a “personalidade tipo A”, que tem como características: baixa tolerância à frustração, hostilidade, irritabilidade, exigência, perfeccionismo, rigidez, pensamento mágico e doença entendida como fraqueza. Algumas dessas características podem ficar mais evidentes na DPAVC.

O AVC é um episódio inesperado e estressante, pois ameaça o senso de controle pessoal e exige dos pacientes um grande esforço adaptativo, que é desenvolvido a partir do acionamento de recursos emocionais e cognitivos que melhor se adaptem às restrições impostas pela doença³⁷.

Aspectos neuropsicológicos

A prevalência do comprometimento cognitivo após AVC pode chegar a 35,2%⁴¹. A importância em estudar o prejuízo cognitivo é que ele pode ser uma alteração sinalizadora da evolução para quadros de doenças degenerativas⁴². Em um estudo prospectivo no qual 251 pacientes foram avaliados três meses após o AVC, 30% dos pacientes apresentaram demência⁴³. O prejuízo cognitivo após o AVC também está associado à piora da recuperação funcional e ao aumento no risco de mortalidade^{44,45}.

O uso de bateria neuropsicológica possibilita uma análise mais aprimorada dos prejuízos cognitivos nesses pacientes. Um grande estudo realizado com extensa bateria neuropsicológica encontrou 55% dos pacientes com comprometimento em pelo menos um domínio cognitivo, 27% com outros déficits cognitivos sem prejuízo da memória, 7% com déficits somente em memória e 9% com prejuízos em memória e outros déficits cognitivos⁴⁶. Em outro estudo com 256 pacientes, com idade entre 55 e 85 anos, submetidos a testes neuropsicológicos entre três e quatro meses após o AVC, 40,6% apresentaram disfunção executiva. Essa disfunção executiva foi considerada clinicamente significativa. A disfunção executiva mostrou associação com prejuízo das atividades de vida diária mais complexas e do *status* cognitivo. Também pôde ser distinguida da depressão por meio de testes neuropsicológicos⁴⁷.

Alguns estudos têm investigado domínios cognitivos que possam estar prejudicados mediante a presença de depressão⁴⁸⁻⁵¹. Em um estudo com 126 pacientes com o primeiro episódio de AVC, no período de três semanas pós-AVC, 40% dos pacientes demonstraram sintomas depressivos leves e 12%, de moderado a grave. A gravidade da depressão estava relacionada com o volume da lesão, o prejuízo funcional e o prejuízo cognitivo em todos os domínios. Após o ajuste para o tamanho da lesão, o perfil neuropsicológico dos pacientes com sintomas depressivos moderado e grave afetava primariamente os domínios de memória, visuopercepção e linguagem. A relação significativa encontrada neste estudo foi entre a gravidade da sintomatologia depressiva e o prejuízo cognitivo. Os pacientes com sintomas depressivos graves apresentaram três vezes mais prejuízos cognitivos em relação aos pacientes com sintomas depressivos leves. Neste estudo, eles sugerem que os sintomas depressivos logo após o AVC podem, em parte, ser um fenômeno reativo secundário à gravidade do prejuízo cognitivo e ao déficit funcional⁵².

Kauhanen *et al.*⁴⁹ examinaram 106 pacientes com o primeiro episódio de AVC nos períodos de um a sete dias, de três meses e doze meses após o AVC, utilizando uma extensa bateria de testes neuropsicológicos. A presença da DPAVC estava associada com prejuízo da memória verbal e visual, resolução de problemas não verbais e atenção e velocidade psicomotora doze meses após o AVC.

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)

O eixo HHA e suas alterações têm sido correlacionados à depressão e a sintomas depressivos no período pós-AVC. A maioria dos estudos utiliza o teste de supressão da dexametasona (TSD) para avaliar a presença ou não do hipercortisolismo. Grande parte dos estudos não considera em suas análises possíveis variáveis confundidoras, como idade, história psiquiátrica anterior ou atual e alcoolismo. Além disso, observa-se grande hete-

roogeneidade metodológica, o que torna bastante difícil a comparação dessas pesquisas. O tipo de AVC, o tipo de população estudada, o tempo em que foi realizado o TSD após o AVC, os instrumentos utilizados para diagnóstico de depressão e escore de sintomas, o volume e a localização da lesão, bem como seus resultados, são muito variados.

Alguns estudos encontraram relação entre a frequência de DPAVC e não supressão de cortisol pelo TSD⁵³⁻⁵⁵. Lipsey *et al.*⁵⁴ encontraram associação estatisticamente significativa para a não supressão na DPAVC e episódio depressivo maior. Também a presença de sintomas vegetativos como distúrbios do humor, sono e apetite foram relacionados a não supressão⁵⁶. Ao mesmo tempo, outros estudos não confirmaram esses achados. Um deles comparou pacientes com AVC e pacientes com prolapso de disco intervertebral e outro comparou pacientes com AVC deprimidos e não deprimidos^{57,58}.

A alteração no eixo HHA tem sido estudada como fator preditor para a DPAVC. Harney *et al.*⁵⁹ encontraram associação entre hipercortisolemia e depressão tardia. Astrom *et al.*⁶ avaliaram pacientes em três diferentes períodos no pós-AVC, encontrando frequência de não supressão de 24% na fase aguda, 22% no terceiro mês e 21% no terceiro ano. Eles também reportaram que hipercortisolismo no terceiro mês pós-AVC estava associado à depressão tardia. Outro modo de avaliação do eixo HHA é analisar sua ritmicidade. Theodoropoulou *et al.*⁶⁰ observaram a ritmicidade da secreção de cortisol preservada em todos os pacientes no pós-AVC, com um aumento no nível basal de cortisol noturno, no entanto, sem correlação com DPAVC.

O hipercortisolismo também tem sido associado à localização do AVC. Lesão próxima aos pólos frontais cerebrais ou lesões em hemisfério direito mostraram associação com o hipercortisolismo pós-supressão^{57,61}.

A disfunção do eixo HHA no pós-AVC também tem sido relacionada à resposta inflamatória e à mediação de citocinas^{62,63} e à confusão mental no período agudo^{61,64}. A hipercortisolemia persistente com ou sem depressão, ou prejuízo cognitivo, em pacientes com AVC está relacionada a pior prognóstico, idade avançada, gravidade do déficits neurológicos e maior volume do infarto⁶³.

Esses achados indicam associação entre o desenvolvimento da DPAVC, mais proeminentemente aquela que ocorre no período pós-AVC tardio, e a hipercortisolemia, que ocorre no período agudo do pós-AVC, mas não implica necessariamente uma relação etiológica. Na análise da literatura, observa-se a existência de estudos sugerindo que a desregulação do eixo HHA ocorre dentro de horas e a depressão, dentro de semanas ou meses após o AVC. Dados referentes à associação da depressão primária e à hipercortisolemia⁶⁵ corroboram os achados dos estudos na DPAVC sugerindo que os glicocorticoides também estejam envolvidos na fisiopatogenia da DPAVC. No entanto, ainda são necessários estudos que possam investigar melhor essa associação.

Localização do AVC

A localização do AVC tem sido considerada um importante fator para a ocorrência da DPAVC. Estudos iniciais já sugeriram que, além do aspecto psicológico, deveria existir uma contribuição da lesão neuronal na etiologia da DPAVC. Folstein *et al.*⁶⁶ relataram uma maior prevalência da depressão em pacientes com AVC quando comparados com pacientes ortopédicos com limitação física semelhante. Robinson e Szetela⁶⁷ encontraram uma associação da depressão com a localização do AVC na região cerebral frontal anterior esquerda. Desse modo, pelo menos alguns quadros de DPAVC devem decorrer diretamente das alterações neurais do AVC.

Entre as áreas acometidas relacionadas à DPAVC, destacam-se a região frontal esquerda e os gânglios da base (caudado, putâmen, pálido)^{7,68}. Uma das hipóteses aventadas é a de que o acometimento do circuito prefrontosubcortical seria o responsável pela ocorrência do transtorno depressivo maior⁶⁹. Ao comparar pacientes com e sem DPAVC, utilizando ressonância magnética de forma sistemática, o estudo de Vataja *et al.*⁷ verificou que os pacientes com depressão tinham infartos com mais frequência, afetando o circuito prefrontosubcortical ou algumas de suas estruturas: caudado, pálido, joelho da cápsula interna e cápsula anterior, especialmente no HE. O AVC na região da amígdala, apesar de raro, foi considerado super-representativo, pois cinco dos únicos seis pacientes com infarto nesta região estavam deprimidos. Na análise multivariada, os correlatos neuroanatômicos independentes para DPAVC foram o número de infartos no joelho da cápsula interna no HE (OR 3.2) e o número de infartos no pálido de qualquer hemisfério (OR 1.6). Este estudo merece destaque porque foi o primeiro a utilizar metodologia de estudo de imagem por aquisição de RM.

A lateralidade do AVC também é um dos aspectos associados à maior frequência da DPAVC. No estudo de Astrom *et al.*⁶, o fator determinante mais importante para o desenvolvimento da depressão até o terceiro mês do pós-AVC foi a localização do AVC no HE. Quando se associou à anterioridade à lateralidade esquerda do AVC, a frequência da depressão foi 10 vezes maior nestes pacientes do que nos pacientes com AVC no HD.

Outra evidência que sugere a existência de uma relação entre a DPAVC e a localização do AVC é a existência de um desequilíbrio de resposta dos receptores de serotonina no córtex frontal em pacientes com AVC em HE⁷⁰.

Duas revisões sistemáticas concluíram que não é possível estabelecer um consenso quanto à associação da DPAVC e a localização do AVC até o momento^{71,72}. Embora haja divergências entre os resultados das pesquisas sobre os correlatos neuroanatômicos, há uma tendência em aceitar que os infartos localizados no pólo frontal esquerdo e nos gânglios da base do hemisfério esquerdo estão associados a uma maior frequência e maior gravidade de depressão no período agudo pós-AVC⁷³.

Tratamento

Medicamentoso

Considerando a elevada prevalência da DPAVC, existem poucos estudos enfocando o tratamento da DPAVC. A maioria deles é de curto termo, não relata adequadamente as características específicas dos pacientes que respondem ao tratamento e não avaliam a eficácia de longo prazo das medicações⁷⁴.

Abaixo descrevemos de forma didática algumas das intervenções farmacológicas avaliadas em ensaios clínicos. Na clínica, a escolha do antidepressivo deve ser feita considerando as características de cada paciente, suas comorbidades e possíveis interações medicamentosas:

- **Nortriptilina** – Foi o primeiro antidepressivo utilizado em estudo controle de tratamento da DPAVC²¹. Os pacientes tratados com nortriptilina tiveram uma melhora do humor significativamente maior que o grupo placebo: redução maior que 50% na escala de HAM-D e um escore final da HAM-D abaixo de 10 pontos. A dose utilizada foi de 25 a 75 mg/dia. Em estudo duplo cego placebo-controle mais recente⁷⁵, a nortriptilina foi considerada mais efetiva em comparação à fluoxetina e ao placebo no tratamento da depressão, dos sintomas ansiosos e na recuperação das atividades da vida diária. O efeito colateral mais relatado foi a sedação.
- **Trazodona** – O tratamento com trazodona foi relacionado a uma melhora nas atividades da vida diária, mas não se pode afirmar se houve melhora significativa do humor em comparação ao grupo placebo. Foi utilizado na dose inicial de 50 mg/dia com um aumento de 50 mg a cada três dias até 200 mg/dia. Os principais efeitos colaterais foram sedação e desconforto ocular⁷⁶.
- **Fluoxetina** – A fluoxetina é superior ao placebo segundo as escalas de HAM-D, índice de Barthel e MMSE na dose de 20 mg/dia. Sua eficácia já foi considerada equivalente à nortriptilina e superior à maprotilina. Os efeitos colaterais mais relatados foram ansiedade, tontura, insônia, sintomas gastrointestinais e perda de peso⁷⁷⁻⁷⁹.
- **Sertralina** – Considerada efetiva e bem tolerada nas doses de 50 mg/dia a 100 mg/dia. Efeitos positivos da sertralina foram identificados para estresse emocional e qualidade de vida⁸⁰.
- **Citalopram** – O melhor resultado, segundo as escalas de HAM-D ou de Melancolia, em relação ao placebo foi observado na terceira e sexta semana de tratamento. Houve uma significativa redução na subescala específica para depressão ansiosa. A dose inicial é de 20 mg/dia e, para pacientes idosos, recomenda-se iniciar com 10 mg/dia. Os efeitos colaterais mais relatados foram náusea, vômitos e fadiga^{81,82}. O perfil mais seletivo do cita-

lopram garante boa tolerabilidade e, por não inibir o citocromo P450, facilita o manejo terapêutico com segurança especialmente para os pacientes que usam vários medicamentos.

- **Venlafaxina** – O uso de venlafaxina foi associado à redução significativa dos escores de depressão e de déficits neurológicos. Ela foi utilizada na dose de 75 a 150 mg/dia. Os efeitos colaterais relatados foram leves: agitação, náusea e elevação de enzima hepática⁸³.
- **Maprotilina** – Na dose de 150 mg/dia, foi considerada superior ao placebo na melhora do humor. Os efeitos colaterais relatados foram sedação e convulsão⁷⁷.
- **Reboxetina** – Considerada eficaz especialmente em pacientes com sintomas de retardo. Na dose de 4 mg/dia, os efeitos colaterais mais relatados foram boca seca, constipação e transpiração excessiva⁸².
- **Metilfenidato** – Equivalente à nortriptilina na taxa de remissão dos sintomas depressivos, contudo com uma velocidade de resposta muito mais rápida de dois a quatro dias e 27 dias para nortriptilina⁸⁴.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Há dois estudos com desenhos retrospectivos. Murray *et al.*⁸⁵ relataram uma melhora do humor em 12 de 14 pacientes (86%). Currier *et al.*⁸⁶ encontraram 20 pacientes com DPAVC que tinham sido tratados com ECT. Em 95% dos casos, o procedimento foi bem tolerado e efetivo. No entanto, evolutivamente 60% dos casos apresentaram efeitos colaterais significativos, recaída, mesmo em uso de antidepressivo na fase de manutenção, e complicações médicas relacionadas à ECT, como confusão pós-ictal e amnésia.

Psicoterapia

Na literatura, existem poucos estudos que avaliaram as intervenções psicoterapêuticas em pacientes com DPAVC. Os trabalhos publicados utilizam as seguintes linhas de atendimento: terapia comportamental, cognitivo-comportamental (TCC) e psicossocial⁸⁷.

Segundo Rabelo e Néri³¹, as maiores dificuldades que o paciente acometido pelo AVC enfrenta são as limitações funcionais impostas pela doença e depressão. Assim, os tratamentos são destinados a reduzir a dependência física e atenuar os sintomas depressivos. O foco do atendimento psicológico é a reintegração do paciente à vida normal, que inclui desde o desempenho de habilidades voltadas para o autocuidado, como as relações sociais e a capacidade para desenvolver atividades diárias e tomar decisões sobre a própria vida. Entretanto, para que isso ocorra é necessário primeiro

que o paciente reconheça e aceite os comprometimentos físicos e cognitivos decorrentes do AVC.

O enfrentamento do AVC depende também do suporte social disponível, que auxilia na implementação de estratégias de adaptação à incapacidade, além de amenizar o impacto estressante da doença por meio do conforto emocional³¹. Outro aspecto diz respeito ao ambiente físico, que deve estar adaptado às condições do paciente, promovendo o senso de autoeficácia, autonomia e independência³¹. A interação social e a participação em grupo realizada por meio da prática de atividades físicas também beneficiam os aspectos emocionais do paciente no pós-AVC, melhorando a autoconfiança e a autonomia⁸⁸. Além disso, é importante que o paciente consiga ter um propósito de vida, permitindo a visualização de novos projetos e objetivos a fim de superar crises e perdas vivenciadas pelo AVC.

Assim, o ajustamento psicológico pode também ser desenvolvido por intermédio de programas sociais de apoio e de reabilitação, suporte informal, boa capacidade cognitiva, continuidade da atividade produtiva e humor positivo³¹. Quanto mais desenvolvidos os mecanismos de ajustamento psicológico, maior a chance de adaptação, sem grande prejuízo na qualidade de vida³⁷.

Pesquisas na área e perspectivas futuras

Os objetivos descritos a seguir devem ser atingidos em função do estado atual de conhecimento da DPAVC:

- Identificação de correlatos neuroanatômicos associados com a depressão maior em pacientes sem antecedente de depressão, ou seja, investigar realmente a incidência de casos novos de DPAVC.
- Investigação de variantes clínicas de depressão em função da localização do AVC e do perfil da sintomatologia depressiva, assim como sua resposta à intervenção terapêutica.
- Investigação de associação entre refratariedade ao tratamento antidepressivo e localização do AVC.
- Realização de programas para aumentar a frequência do diagnóstico e tratamento da depressão pós-AVC pelo médico não-psiquiatra.
- Acompanhamento e avaliação de programas que incluam intervenções pertinentes à qualidade de vida no pós-AVC.

Discussão

Na esfera assistencial, a literatura alerta sobre o baixo nível de detecção da DPAVC e, conseqüentemente, um grande número de pacientes que não recebem tratamento adequado. Por sua vez, o tratamento tem se mostrado eficiente levando a remissão da DPAVC e, inclusive, melhora na evolução e no prognóstico dos pacientes quanto à recuperação dos prejuízos decorrentes do AVC. Esses achados, aliados à elevada taxa de depressão, apoiam a necessidade de acompanhamento e avaliação

de programas que incluam intervenções para tratar os sintomas depressivos e a DPAVC. As repercussões do AVC sobre os indivíduos são muitas, e o conhecimento dos fatores associados a qualidade de vida no pós-AVC, déficits neuropsicológicos, alterações do eixo HHA e localização do AVC no contexto da DPAVC pode trazer informações valiosas sobre as estratégias que podem ser utilizadas pelos profissionais de saúde para melhorar os resultados no tratamento de pacientes com DPAVC.

No campo da investigação científica, de forma geral, observa-se grande variação da metodologia nas várias áreas de estudo da DPAVC. Esse aspecto parece ser o mais importante no impedimento de estabelecimento de consenso. É necessária a possibilidade de replicação dos estudos para averiguação das evidências e, para isso, a metodologia precisa ser clara. A inclusão nos estudos de pacientes com depressão prévia ao AVC traz características e fatores de risco que interferem nas análises dos resultados. Em vez de estudarmos realmente a depressão posterior ao AVC, estaríamos estudando a depressão recorrente desencadeada por uma AVC, por exemplo. Isso é crucial para a análise dos correlatos neuroanatômicos da DPAVC. Estudos longitudinais são necessários e podem esclarecer a natureza da associação da DPAVC e alterações neurocognitivas e do eixo HHA.

Conclusão

A DPAVC é muito frequente e pouco diagnosticada. Vários fatores de risco estão envolvidos na ocorrência da DPAVC. As repercussões negativas da depressão nos pacientes com AVC são muitas e, significativas, como têm sido apontadas pelos estudos. O conhecimento mais aprimorado sobre os fatores envolvidos na DPAVC pode auxiliar no aprimoramento da intervenção terapêutica eficiente e aumentar a acurácia do diagnóstico.

Referências

1. Robinson RG. Neuropsychiatric consequences of stroke. *Annu Rev Med.* 1997;48:217-29.
2. Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry.* 1995;166(3):320-7.
3. Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke.* 2000;31(7):1482-6.
4. Schubert DS, Taylor C, Lee S, Mentari A, Tamaklo W. Detection of depression in the stroke patient. *Psychosomatics.* 1992;33(3):290-4.
5. Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Br J Psychiatry.* 1999;175:163-7.
6. Astrom M, Olsson T, Asplund K. Different linkage of depression to hypercortisolism early versus late after stroke. A 3-year longitudinal study. *Stroke.* 1993;24(1):52-7.
7. Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(10):925-31.
8. Terroni Lde M, Leite CC, Tinone G, Fraguas Jr R. Poststroke depression: risk factors and antidepressant treatment. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):450-9.

9. Hackett ML, Anderson CS. Frequency, management, and predictors of abnormal mood after stroke: the Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) study, 2002 to 2003. *Stroke*. 2006;37(8):2123-8.
10. Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. *Stroke*. 1983;14(5):736-41.
11. Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke*. 1984;15(3):510-7.
12. Robinson RG, Starr LB, Price TR. A two year longitudinal study of mood disorders following stroke. Prevalence and duration at six months follow-up. *Br J Psychiatry*. 1984;144(2):56-62.
13. Robinson RG, Bolduc PL, Price TR. Two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. *Stroke*. 1987;18(5):837-43.
14. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36(6):1330-40.
15. Burvill PW, Johnson AK, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TMH. Prevalence of Depression after Stroke: The Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry*. 1995;166(3):20-7.
16. Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R, Goldenberg M, Coopersmith H. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke*. 1986;17(6):1102-7.
17. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke. Results of the FINNSTROKE Study. *Stroke*. 1998;29(3):68-72.
18. Aben I, Verhey F, Strik J, Lousberg R, Lodder J, Honig A. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(5):581-5.
19. Spalletta G, Ripa A, Caltagirone C. Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(2):108-15.
20. Fráguas Jr R, Figueiró J. Depressões secundárias: peculiaridades da depressão no contexto médico não-psiquiátrico. In: Fráguas Jr R, Figueiró J, editors. *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 3-9.
21. Lipsey JR, Spencer WC, Rabins PV, Robinson RG. Phenomenological comparison of poststroke depression and functional depression. *Am J Psychiatry*. 1986;143(4):527-9.
22. de Coster L, Leentjens AF, Lodder J, Verhey FR. The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(4):358-62.
23. Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, Ruderman J. Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry*. 1989;154:195-200.
24. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*. 2001;32(3):696-701.
25. Lewis SC, Dennis MS, O'Rourke SJ, Sharpe M. Negative attitudes among short-term stroke survivors predict worse long-term survival. *Stroke*. 2001;32(7):1640-5.
26. Ohira T, Iso H, Satoh S, Sankai T, Tanigawa T, Ogawa Y, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke*. 2001;32(4):903-8.
27. Ostir GV, Markides KS, Peek MK, Goodwin JS. The association between emotional well-being and the incidence of stroke in older adults. *Psychosom Med*. 2001;63(2):210-5.
28. Martins T, Ribeiro JP, Garrett C. Disability and quality of life of stroke survivors: evaluation nine months after discharge. *Rev Neurol*. 2006;42(11):655-9.
29. Santos A, Assumpção A, Matsunami L, Pereira C, Lage L, Marques A. Depressão e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia. *Rev Bras Psiq*. 2006;10(3):317-24.
30. Jaracz K, Kozubski W. Quality of life in stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(5):324-9.
31. Rabelo D, Néri A. Bem-estar subjetivo e senso de ajustamento psicológico em idosos que sofreram acidente vascular cerebral: uma revisão. *Estudos de Psicologia*. 2006;11(2):169-77.
32. Carod-Artal J, Egido JA, Gonzalez JL, Varela de Seijas E. Quality of life among stroke survivors evaluated 1 year after stroke: experience of a stroke unit. *Stroke*. 2000;31(12):2995-3000.
33. King RB. Quality of life after stroke. *Stroke*. 1996;27(9):1467-72.
34. Paul SL, Dewey HM, Sturm JW, Macdonnell RA, Thrift AG. Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years post-stroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke*. 2006;37(11):2854-5.
35. Vestling M, Tufvesson B, Iwarsson S. Indicators for return to work after stroke and the importance of work for subjective well-being and life satisfaction. *J Rehabil Med*. 2003;35(3):127-31.
36. Smith J, Borchelt M, Maier H, Jopp D. Health and Well-Being in the Young Old and Oldest Old. *J Soc Issues*. 2002;58(4):715-32.
37. Rabelo D, Néri A. Recursos psicológicos e ajustamento pessoal frente à incapacidade funcional na velhice. *Estudos em Psicologia*. 2005;10(3):403-12.
38. Ostir GV, Goodwin JS, Markides KS, Ottenbacher KJ, Balfour J, Guralnik JM. Differential effects of premorbid physical and emotional health on recovery from acute events. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):713-8.
39. Clarke P. Towards a greater understanding of the experience of stroke: Integrating quantitative and qualitative methods. *J Aging Studies*. 2003;17:171-87.
40. Nogueira-Antunano F, Nogueira-Bonana GJ, Pla-Gaspari GB. An exploratory study of the relation between cerebrovascular accidents and personality structures. *Rev Neurol*. 2003;36(9):821-8.
41. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):202-7.
42. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89-98.
43. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494-501.
44. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology*. 1994;44(10):1885-91.
45. Johnson JK, Lui LY, Yaffe K. Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(10):1134-41.
46. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8(6):621-7.
47. Pohjasvaara T, Leskela M, Vataja R, Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, et al. Post-stroke depression, executive dysfunction and functional outcome. *Eur J Neurol*. 2002;9(3):269-75.
48. Bolla-Wilson K, Robinson RG, Starkstein SE, Boston J, Price TR. Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am J Psychiatry*. 1989;146(5):627-34.
49. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*. 1999;30(9):1875-80.
50. Barker-Collo S, Feigin V. The impact of neuropsychological deficits on functional stroke outcomes. *Neuropsychol Rev*. 2006;16(2):53-64.
51. Barker-Collo SL. Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(4):519-31.
52. Nys GM, van Zandvoort MJ, van der Worp HB, de Haan EH, de Kort PL, Kappelle LJ. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. *J Neurol Sci*. 2005;228(1):27-33.
53. Finklestein S, Benowitz LI, Baldessarini RJ, Arana GW, Levine D, Woo E, et al. Mood, vegetative disturbance, and dexamethasone suppression test after stroke. *Ann Neurol*. 1982;12(5):463-8.
54. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. The dexamethasone suppression test and mood following stroke. *Am J Psychiatry*. 1985;142(3):318-23.
55. Reding MJ. The dexamethasone suppression test (an indicator of depression in stroke, but not a predictor of rehabilitation outcome). *Arch Neurol*. 1985;42:209-212.
56. Ross ED, Rush AJ. Diagnosis and neuroanatomical correlates of depression in brain-damaged patients. Implications for a neurology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(12):1344-54.
57. Dam H, Pedersen HE, Damkjaer M, Ahlgren P. Dexamethasone suppression test in depressive stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 1991;84(1):14-7.

58. Dam H, Pedersen HE, Dige-Petersen H, Ahlgren P. Neuroendocrine tests in depressive stroke patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18(6):1005-13.
59. Harney JH, Fulton C, Ross ED, Rush AJ. Dexamethasone suppression test and onset of poststroke depression in patients with ischemic infarction. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(9):343-8.
60. Theodoropoulou A, Metallinos IC, Elloul J, Taleli P, Lekka N, Vagenakis AG, et al. Prolactin, cortisol secretion and thyroid function in patients with stroke of mild severity. *Horm Metab Res*. 2006;38(9):587-91.
61. Olsson T, Astrom M, Eriksson S, Forssell A. Hypercortisolism revealed by the dexamethasone suppression test in patients [corrected] with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1989;20(12):1685-90.
62. Johansson A, Olsson T, Carlberg B, Karlsson K, Fagerlund M. Hypercortisolism after stroke – partly cytokine-mediated? *J Neurol Sci*. 1997;147(1):43-7.
63. Slowik A, Turaj W, Pankiewicz J, Dziedzic T, Szermer P, Szczudlik A. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J Neurol Sci*. 2002;196(1-2):27-32.
64. Gustafson JT, Cass H. Transplantation for acute leukemia in small versus large centers. *Blood*. 1993;81(1):265.
65. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):575-81.
66. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(10):1018-20.
67. Robinson RG, Szetela B. Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol*. 1981;9(5):447-53.
68. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain*. 1984;107(Pt1):81-93.
69. Vataja R, Leppavuori A, Pohjasvaara T, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Poststroke depression and lesion location revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(2):156-62.
70. Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF, Parikh R, Bolduc P, Starkstein SE, et al. PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*. 1988;145(8):937-43.
71. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000;356(9224):122-6.
72. Singh A, Herrmann N, Black SE. The importance of lesion location in poststroke depression: a critical review. *Can J Psychiatry*. 1998;43(9):921-7.
73. Rundell J, Wise M. *Textbook of Consultation-liaison Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc; 1996.
74. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(6):658-63.
75. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):351-9.
76. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol*. 1986;43(8):763-5.
77. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 1996;27(7):1211-4.
78. Gonzalez-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. Effects of early treatment of poststroke depression on neuropsychological rehabilitation. *Int Psychogeriatr*. 1995;7(4):547-60.
79. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000;31(8):1829-32.
80. Murray V, von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Lundmark J, et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):708-16.
81. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*. 1994;25(6):1099-104.
82. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173(1-2):73-8.
83. Dahmen N, Marx J, Hopf HC, Tettenborn B, Roder R. Therapy of early poststroke depression with venlafaxine: safety, tolerability, and efficacy as determined in an open, uncontrolled clinical trial. *Stroke*. 1999;30(3):691-2.
84. Lazarus LW, Moberg PJ, Langsley PR, Lingam VR. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(4):403-6.
85. Murray GB, Shea V, Conn DK. Electroconvulsive therapy for poststroke depression. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(5):258-60.
86. Currier MB, Murray GB, Welch CC. Electroconvulsive therapy for poststroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(2):140-4.
87. Mitchell PH, Teri L, Veith R, Buzaitis A, Tirschwell D, Becker K, et al. Living well with stroke: design and methods for a randomized controlled trial of a psychosocial behavioral intervention for poststroke depression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(3):109-15.
88. Costa A, Duarte E. Atividade física e a relação com a qualidade de vida, de pessoas com seqüelas de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). *Rev Bras Ciên e Mov*. 2002;10(1):47-54.